Aus der II. Med. Klinik der Charité zu Berlin
Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. F. Kraus

Leukämie und Röntgentiefenstrahlenbehandlung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von

Mieczysław Starker
aus Radom (Polen).

Tag der Promotion: 21. Dezember 1918

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 29.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. His
Referent: Prof. Dr. Kraus

Meinen lieben Eltern

in tiefster Dankbarkeit

Schon kurze Zeit nach Beginn der praktischen Anwendung der Röntgenstrahlen in der Medizin sind die krankhaften Veränderungen, welche die Strahlen auf der Haut des Menschen nach längerer Einwirkung hervorrufen, bekannt geworden. Die ersten Mitteilungen über die Hautwirkung der X-Strahlen stammen schon aus der zweiten Hälfte des Jahres 1896 und bald darauf haben ja auch die ersten therapeutischen Versuche begonnen.

Nachdem man den unschätzbaren Wert der Röntgenstrahlen für die Diagnostik erkannt hatte, ließ die therapeutische Verwertung derselben nicht lange auf sich warten. Allerdings tappte man dabei noch ziemlich im Dunkeln und verfuhr bei der Anwendung der Röntgenstrahlen grob empirisch. Bei diesen therapeutischen Versuchen handelte es sich zunächst nur um den Versuch einer Einwirkung auf oberflächliche Prozesse. Man begann mit der Bestrahlung von Lupus, Cancroiden und anderen Hautaffektionen. Dann schritt man zur Behandlung von Karzinomen und malignen Tumoren überhaupt. Es wurde auch über Verkleinerung der Tumoren, subjektive Besserung, wie Schmerzlinderung, Hebung des Ernährungszustandes usw. berichtet. Trotzdem aber war man wohl im allgemeinen der Ansicht, daß die Röntgenstrahlen kein spezifisch wirkendes Mittel vorstellen. E. v. Bergmann z. B. schrieb ihnen nur eine gewöhnliche Aetzwirkung zu, von der man nur in verzweifelten inoperablen Fällen Gebrauch machen könne. Gegenüber dieser Stellungnahme führte Lassar an, daß unsere Kenntnisse und Erfahrungen uns gestatten, in den Röntgen- wie Radiumstrahlen höchst aktive Energien zu sehen, die nicht

wie Aetzmittel einfach destruktiv wirken, sondern denen eine elektive Wirkung zukomme und die höchst wirksame Resorptionsvorgänge und biologische Prozesse einzuleiten vermögen. Die Forschungen der allerletzten Zeit scheinen, wie wir weiter unten sehen werden, dazu angetan, die Anschauungen Lassars zu bestätigen.

Daß die Röntgenstrahlen eine physiologische Wirkung auf den Organismus ausüben, wurde schon früh erkannt. Nach den Erfahrungen Freunds wirken die Strahlen auf die lebenden Organismen zunächst erregend, dann lähmend. Chemisch wirken sie nach Freund nicht.

Es ist naheliegend, daß man die Wirkung der Röntgenstrahlen zunächst an den auf der Körperfläche auftretenden Veränderungen erkannte. Bei der Verwendung der Strahlen zu diagnostischen Zwecken machten sich Erscheinungen auf der Haut des Patienten, wie des Arztes bemerkbar, die sogar einen ernsten Charakter annehmen konnten. Die Haut rötet sich oder zeigt Pigmentierung. Auf das Erythem kann eine Blasenbildung folgen. Fast stets heilt eine Röntgendermatitis sehr schwer. Zuweilen kann es zu größeren Substanzverlusten infolge Nekrose kommen. Eigentümlich ist, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen sich noch nach dem Aussetzen der Bestrahlung bemerkbar macht und daß dieselbe sich unter der Bestrahlung steigert. Die Strahlen zeigen also eine kumulative Wirkung. Eine wertvolle Basis für die Kenntnis der Strahlenwirkung auf den normalen Organismus wurde uns erst durch Heineckes Arbeiten geliefert. Er bestrahlte Mäuse, Ratten und Meerschweinchen in einer Distanz von 5—20 cm und studierte dann die morphologischen Veränderungen an den Milzfollikeln, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark. Die Tiere starben unter der Einwirkung der Strahlen, und zwar durchschnittlich schon acht Tage nach einer Bestrahlung in mehreren Stunden. Zunächst fällt in den meisten Milzen eine hochgradige Vermehrung des Pigments auf, das normalerweise

meist recht spärlich ist. Das Pigment in Form von feinsten Pigmentkörnchen bis zu größeren Kugeln und Schollen, von dunkel oder hellbrauner Farbe liegt zum kleineren Teile frei in der Pulpa, größtenteils aber in Zellen eingeschlossen, die in Haufen überall in der Pulpa verstreut liegen. Der Zellengehalt der Pulpa ist außerordentlich stark reduziert, so daß dieselbe abnorm locker gefügt und durchsichtig erscheint. Die einzelnen Elemente der Pulpa sind dabei in verschieden hohem Grade an dem Schwunde beteiligt. Ganz fehlen fast immer die Riesenzellen, die in der Milz der normalen Maus in ziemlich großer Zahl konstant vorhanden sind. Ferner fehlen die Lymphocyten der Pulpa und auch die polymorphkernigen Leukocyten sind stark vermindert oder fehlen ganz.

Die Lymphocyten zeigen einen starken Kernzerfall, und zwar lange Zeit bevor andere Elemente der Milz eine Veränderung aufweisen. Schließlich gehen alle Lymphocyten zugrunde und man bemerkt zahlreiche, mit Kerntrümmern beladene Phagocyten. Die gleiche scheinbar elektive Wirkung der Röntgenstrahlen auf Lymphocyten tritt in allen bestrahlten Lymphdrüsen auf, ebenso wie im Knochenmark. In letzterem findet ein Untergang der Myelocyten und ein Ersatz derselben durch Fettzellen statt. Bei Hunden genügte schon eine Bestrahlung von $^1/_4$ Stunde, um den Lymphocytenzerfall in allen hämatopoetischen Organen eintreten zu lassen. Heinecke untersuchte z. B. das Knochenmark von Meerschweinchen nach 10stündiger Bestrahlung und beobachtete einen durchaus verschiedenen Einfluß auf die verschiedenen Zellarten. Die Lymphocyten und die Jugendformen der Myelocyten erwiesen sich am empfindlichsten gegen die Strahlen. Später erst litten die Riesen-, Mast- und eosinophilen Zellen. Am meisten widerstanden die neutrophilen, polymorphkernigen Zellen. Nach 2 Wochen begann eine Regeneration, die nach 4 Wochen beendigt war. Im strömenden Blute trat nach 5stündiger Bestrahlung schon

am zweiten Tage eine Abnahme der Leukocyten ein. Nach einigen Tagen waren dieselben fast ganz verschwunden. Am längsten widerstanden die Erythrocyten der Wirkung der Röntgenstrahlen. Erst am 6. Tage war der Einfluß nachzuweisen.

Hiermit war der Beweis erbracht, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen nicht nur auf die Zellen der Epidermis beschränkt ist, sondern sich auch auf tieferliegende Zellen erstreckt. Ja, die Wirkung an den inneren Organen zeigt sich sogar schon lange Zeit, bevor irgendeine Veränderung des Deckepithels wahrzunehmen ist. Noch wichtiger aber ist die Tatsache, daß die Strahlen auf die verschiedenen Organe und Zellen verschieden wirken, daß wir also sicher eine elektive Wirkung der Strahlen vor uns haben.

Die experimentellen und therapeutischen Untersuchungen mit Radiumstrahlen haben nicht viel Positives zutage gefördert. Radioaktive Substanzen besitzen zwar eine gewisse Wirkung auf die Gewebe, sie wirken bakterizid und bringen lymphadenoide Gewebe zur Einschmelzung. Aber zur therapeutischen Anwendung eignen sie sich schon nicht wegen ihrer geringen Tiefenwirkung. Aschkinass und Caspari versuchten, durch Injektion radioaktiver Bariumsalze in Lymphome tuberkulöse Prozesse zum Stillstand zu bringen. Dies gelang ihnen zwar partiell, aber die weitere Verbreitung der Infektion wurde dadurch nicht gehindert. Wie weit man mit der Injektion radioaktiver Flüssigkeiten in das Blut gelangen kann, läßt sich heute noch nicht sagen, da zu wenig Untersuchungsmaterial hierüber vorliegt.

Dagegen war mit der Erkenntnis der Tiefenwirkung der Röntgenstrahlen schon an und für sich die Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung innerer Organe gegeben. Die besonders stark ausgesprochene Wirkung auf die hämatopoetischen Organe legten den Versuch nahe, gewisse Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe mit diesen Strahlen zu behandeln. Speziell erschienen

Versuche bei Leukämien, Pseudoleukämien und malignen Lymphomen indiziert, bei denen die hämatopoetischen Organe die auffallendsten Veränderungen unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen zeigten, während die Erythrocyten so gut wie unbeeinflußt blieben.

Die erste therapeutische Anwendung der Röntgenstrahlen bei Leukämie ist auf Schütze zurückzuführen, der zwei Fälle von lymphatischer Leukämie behandelte. Sodann folgt Pusey, der über die Behandlung der Pseudoleukämie berichtete. Beide Autoren werden merkwürdigerweise von den meisten späteren nicht erwähnt, während Senn als der erste genannt wird. Schütze und Pusey sollen erst später an geeigneter Stelle zur Besprechung gelangen.

Hier wollen wir uns zuerst mit einem Falle aus der Krausschen Klinik beschäftigen.

Frau R., 63 Jahre alt.

Hereditär keine Belastung. Frühere Krankheiten: Gelenkrheumatismus und Fleckthyphus.

Seit $^3/_4$ Jahr fühlte sich Pat. nicht wohl. Anamnese am 21. 7. 1916: Sie fühlte sich immer matt und schwitzte dauernd. Auch Beklommenheit und starkes Herzklopfen traten ein, so daß Pat. häufig den Arzt aufsuchen mußte. Er verschrieb ihr Stärkungsmittel und ließ sie eine Arsenkur durchmachen.

Vor 2 Monaten (April 1916) bemerkte nun Pat. überall Drüsenschwellungen. Auch war häufig die eine Gesichtshälfte geschwollen. Als die Schwellung der Drüsen immer stärker wurde, ließ sich Patientin in die Charité aufnehmen.

Status: Drüsenschwellung der Axillar-Cervical-Supraclavicular-Präauriculardrüsen.

Halsorgane: Zunge nicht belegt. Tonsillen ödematös, übriger weicher Gaumen auch leicht geschwollen.

Lungen: Leichte Dämpfungen über der rechten Spitze, überall katarrhalische Geräusche.

Herz: Die Grenzen sind nicht genau feststellbar, da infolge der großen Leber das Zwerchfell hochgedrückt ist.

Röntgenbild: Vergrößerung nach rechts und links. Töne unrein.

Im Sommer 1916 zeigte das Abdomen folgenden Befund: Leib gespannt, nirgends Druckschmerz. Die Milz ist bei Seitenlage dicht unter dem Rippenbogen zu palpieren. Die Leber reichte damals zwei Finger breit unter den Rippenbogen, der untere Rand war bei der Palpation stumpf, die Milz war nicht schmerzhaft.

Blutbefund vom 24. VII. 16:

Hämoglobin 83%,
Erythrocyten 4 100 000,
Leukocyten 11 2 3 0 0.

Ausstrich: Lymphocyten 95%, Polyn. 4%, Eos. 1%.

Als Pat. nach mehrfacher Röntgentiefenbestrahlung auf eigenen Wunsch am 13. XI. 16 die Klinik verließ, wurden 21 000 (!) Leukocyten gezählt.

Wiederaufnahme in die Klinik am 2. IV. 17.

Die Pat. sah blaß aus, wog nur 55 kg und klagte neben ihren alten Beschwerden über einen bereits 3 Monate anhaltenden Husten und stark aufgetriebenen Leib. Drüsen des Kopfes waren in allen Regionen nicht über Fingerkuppengröße, desgleichen die Halsdrüsen. Wassermann damals negativ.

Blutbefund:

Hämoglobin 60%,
Erythrocyten 6 500 000,
Leukocyten 22 000.

Blutbild: 3—5 Lymphocyten in jedem Gesichtsfeld, keine anderen Leukocyten vorhanden. Eine weitere Zählung der

Leukocyten ergab am 26. IV. 17 44 000 Leukocyten und am 2. V. 25 000 Leukocyten.

Pat. wurde wie das erstemal mit Röntgentiefenstrahlen behandelt. Sie hatte zeitweise Fieber bis 39°.

Status bei der zweiten Aufnahme:

Lunge und Herz: derselbe Befund.

Abdomen: stark kuglig aufgetrieben. Leberdämpfung reicht nach unten bis zur Höhe des Nabels, nach vorn bis zur Mittellinie. Die Leber selbst ist wegen des gespannten Leibes nicht zu tasten. Die Milz ist im Verhältnis dazu klein, ihre Dämpfung reicht nach vorn bis zur Axillarlinie, nach unten bis 2 cm unter den Rippenbogen.

Therapie: Bestrahlung mit Röntgentiefenstrahlen, subkutane Injektion von Natr. cacodyl.

Am 26. V. Die Leukocytenzahl 25 500. Die Schwellung des Leibes ging zurück, auch wurde er weicher.

Bei der erneuten Untersuchung am 9. VI. zeigt sich ein ziemlich beträchtlicher Rückgang der Drüsenschwellungen, ferner auch eine erhebliche Verkleinerung der Leber, wenn dieselbe im ganzen auch noch geschwollen erscheint. Im übrigen zeigen die inneren Organe keine erhebliche Aenderung gegen den vorhergehenden Befund.

Im Blut finden sich jetzt 30 000 Leukocyten. Am 24. VI. ist bei unverändertem sonstigen Befund die Leukocytenzahl auf 31 800 gestiegen.

Am 26. VII. zeigen sich Efflorescenzen auf beiden Wangen, die nach Ansicht der Hautklinik der Charité, wohin der Fall zur Untersuchung vorgeführt wurde, auf Leukämie beruhen.

In den nächsten Tagen gingen diese Efflorescenzen auf Arme und Hände über. Das durch Einstich in diese Efflorescenzen gewonnene Blutbild ergibt Lymphocytose. Trotzdem aber zeigen die häufig vorgenommenen Blutuntersuchungen, daß die Leukocytenzahl dauernd im Absinken begriffen ist.

Die am 13. Oktober vorgenommene Schlußuntersuchung der Patientin R. ergab folgendes Blutbild:

Leukocyten 22 400	
Polynucleäre Neutrophil.	21 %
kl. Lymphocyten	70 %
gr. Lymphocyten	3 %
Monocyten	2 %
Uebergangszellen	1 %

Danach kann als sicher festgestellt werden, daß infolge der in der Klinik angewandten Röntgentiefentherapie eine nicht unwesentliche Besserung des Krankheitsbildes erzielt wurde; von einer eigentlichen Heilung aber kann keine Rede sein.

Interessant ist nun, daß bei der Patientin die an einer interkurrenten Erkrankung (Pneumonie) starb, der Sektionsbefund neben den bei der Leukämie sich stets findenden pathologischen Veränderungen an den lymphatischen Apparaten sich auch erhebliche leukämische Veränderungen an der Außen- und Innenseite der Dura und an der Pia zeigten.

Ob die Röntgentiefenbestrahlung, die auf die leukämischen Herde des übrigen Körpers einen günstigen Einfluß entschieden ausgeübt hat, auch als therapeutisches Agens gegen diese im Innern des Schädels sitzenden leukämischen Wucherungen wirksam ist, kann heute noch nicht entschieden werden.

Den ersten Beitrag zu dem Kapitel der Behandlung der Leukämie mit der Röntgenbestrahlung liefern uns die Arbeiten von Senns. Er behandelte eine Frau von 29 Jahren, die mit 12 Jahren eine Schwellung der Cervicaldrüsen bemerkt hatte. Später litt sie an Otitis media und an schwer heilbaren Beingeschwüren. Menstruiert war sie mit 12 Jahren. Die Krankheit begann mit Amenorrhoe und zunehmender Schwäche. Unter starken Schmerzen in der

Regio hypochondriaca sinistra und an den Epiphysen vergrößerte sich das Abdomen. Die Milz reichte fast bis zu der Symphyse nach unten und nach rechts über die Mittellinie. Eine Eisen-Arsen-Therapie blieb erfolglos. Darauf wurden tägliche Bestrahlungen von 10—12 Minuten über die Milz, dem Sternum und den Epiphysen der langen Röhrenknochen vorgenommen. Unter dieser Behandlung trat zunächst eine subjektive und obejktive Besserung ein, die Milz verkleinerte sich. Schließlich wurde die Patientin als gebessert entlassen. Am auffallendsten war die Besserung der Blutbeschaffenheit. Vor der Behandlung hatte man 3½ Millionen Erythrocyten und 64000 Leukocyten gezählt. Da Senn angibt, Myelocyten gefunden zu haben, können wir annehmen, daß es sich um eine myeloide Leukämie handelte. Während der Behandlung verschwanden alle anormalen Formen aus dem Blute; die Blutformel wurde schließlich normal. Senn, der eine parasitäre Ursache der Leukämie annimmt, glaubt, daß es bei der günstigen Wirkung der Röntgenstrahlen sich um eine bakterizide Kraft handelt.

Der Fall ist so wenig detailliert dargestellt, daß wir aus ihm nicht viel schließen können, da die Frage nach dem Rezidivieren offen bleibt, auch ist die Beobachtungszeit eine zu kurze. Jedenfalls aber muß uns die bedeutende Besserung frappieren, in einem Falle, wo kein Medikament etwas zu leisten vermochte.

Von derartigen Besserungen werden wir in der Folge noch sehr oft hören. In der ganzen Kasuistik gibt es überhaupt nur wenig Fälle, deren Behandlung mit Röntgenstrahlen ganz erfolglos blieb. Zum mindesten trat eine subjektive Besserung ein. Mit dieser ist es jedoch im Dekursus morbider Leukämien eine heikle Sache. Es gibt viele Fälle von spontaner Besserung und selbst das Blutbild kann temporär ein normales Aussehen bekommen. Senator machte darauf aufmerksam, daß derartige Remissionen auch

ohne interkurrente akute Infektionskrankheiten auftreten können.

Drei von Senator beobachtete Fälle von Leukämie zeigten zwar unter der Behandlung mit Röntgenstrahlen eine Verkleinerung des Milztumors. Aber er bezweifelte, ob es sich hier um eine eigentliche Besserung handele.

Zwei Fälle von Bryant und Crane illustrieren vortrefflich, wie vorsichtig man in der Deutung augenscheinlicher Besserung sein muß. Sie haben zwei Fälle von myeloider Leukämie behandelt, und zwar den einen mit Röntgenstrahlen, den anderen mit Arsenik, Eisen und Knochenmark.

Im ersteren Falle handelte es sich um eine 33jährige Frau mit stark vergrößerter Milz. Leukocyten 176 000, Myelocyten vorherrschend. Die Frau wurde zwei Wochen hindurch mit Arsenik, Eisen und Röntgenstrahlen behandelt. Nach dieser Zeit enthielt das Blut 55 700 Leukocyten, vorherrschend multinukl. Neutrophile. Schließlich sank die Zahl der Leukocyten auf 45 000. Die Milz wurde fast normal, das Allgemeinbefinden war bedeutend gebessert. Diesem zweifellosen Erfolge steht aber nun ein anderer zur Seite, der ohne Röntgenstrahlen erreicht wurde.

Bei einem 31jährigen Manne mit stark vergrößerter Milz enthielt das Blut 200 000 Leukocyten mit vorherrschenden Myelocyten. Unter der Arsen- und Knochenmarktherapie fiel die Zahl der Leukocyten bis auf 6400. Die Milz erreicht eine normale Größe.

Selbst Grawitz, der in einem Falle einen ganz eklatanten äußeren Erfolg konstatierte, getraut sich doch nicht von einer eigentlichen Heilung zu sprechen.

Trotz aller Vorsicht, mit der wir die Berichte über Besserung aufgenommen haben, müssen wir jedoch zugeben, daß die mit Röntgenstrahlen erzielten Besserungen sehr auffallende sind. Fälle, die Jahre lang jeder anderen Therapie

widerstanden hatten, besserten sich in merkwürdig kurzer Zeit.

Ein Fall schwerster Art wird von Ahrens berichtet. Der 27jährige Patient hatte einen doppelmannskopfgroßen Milztumor und ein Verhältnis der Erythrocyten zu Leukocyten von 1:1. Er litt an Atemnot, Mattigkeit und Knochenschmerzen am Oberarm. Nach 20 Bestrahlungen von je 5—10 Minuten über der Milz war Patient so auffallend gebessert, daß er der Arbeit und dem Vergnügen nachgehen konnte. Nach 50 Sitzungen war die Milz nicht mehr palpabel. Die Knochenschmerzen haben aufgehört. Das Blut zeigte die normale Formel L : E = 1 : 525. Die Zahl der Erythrocyten war demnach gestiegen. Als man nun aber die Bestrahlung auf 10 Tage aussetzte, erfolgte der Rückfall. Eine erneute Bestrahlung reduzierte zwar wiederum die leukämischen Symptome. Dieses Mal traten aber hohes Fieber und profuse Schweiße auf. Schließlich ging der Patient zugrunde. Mit der auffallenden Besserung anfangs und den schweren reaktiven Erscheinungen vor dem Exitus ist uns ein Kontrast gegeben, der schwer zu lösen ist. Ob hier ein Kausalnexus bestanden hat, ist nicht zu entscheiden. Fieberhaften Reaktionen nach Bestrahlungen werden wir noch öfter begegnen. Bedeutende Besserung zeigte ein von Schweinburg berichteter Fall von vorgeschrittener Leukämie. Das Blut zeigte ein Verhältnis der Erythrocyten zu den Leukocyten von 20 : 1. Nach 29 Bestrahlungen von je 10 Minuten in 20 cm Distanz war der Milztumor geschwunden. Allgemeinbefinden und Appetit waren gut. Die Blutformel war E : L = 60 : 1. Trotz der häufigen Bestrahlungen war keine Dermatitis aufgetreten. Sehr rasch trat eine Besserung in einem Falle von Krone ein. Bei der hochgradigen Leukämie war die Arsenkur erfolglos geblieben. Nach wenigen Bestrahlungen verschwand die Milzschwellung. Der Patient zeigte subjektives Wohlbefinden und Gewichts-

zunahme. Die Blutformel stieg von L : E = 1 : 8 auf L : E = 1 : 20.

Vier Fälle von Leukämie wurden von Hoffmann durch Bestrahlung beeinflußt. Eine Patientin zeigte nur eine Hebung des Kräftezustandes ohne Besserung der objektiven Symptome und ging an interkurrenter Pneumonie zugrunde. Bei einem Patienten mit erheblichem Milzutmor zeigten sich dagegen auch die schon erwähnten Veränderungen. Die Blutformel ging von L : E = 1 : 40 auf L : E = 1 : 90. Ganz besonders augenfällig wird die Besserung in Cahens Fall. Es handelte sich um einen Mann von 47 Jahren, dessen Milz fast den ganzen Bauchraum füllte. Dieselbe war bretthart. Schon nach den ersten Sitzungen wurde sie kleiner und weicher. Zu dieser Zeit enthielt das Blut 3 925 000 Erythrocyten und 98 560 Leukocyten in Kubikmillimeter. Nach 22 Sitzungen betrug das Verhältnis 4 625 000 : 4375. Symptomatisch war der Patient als gebessert zu betrachten. Bezüglich der Behandlungsweise bemerkt Cahen folgendes: Es wurde eine starke Röhre in 25 cm Distanz benutzt. Die Dauer der Bestrahlung betrug anfangs 8, dann 10, 12 und 15 Minuten. Nach 25 Bestrahlungen war ein leichtes Erythem aufgetreten. Zur Vermeidung von Rückfällen empfiehlt Cahen prophylaktische Bestrahlungen. Auffallende Besserung wird noch von folgenden Autoren berichtet: Herz, Wendel, Schieffer, Guerra, Leube u. a. (s. Literaturangabe).

Bemerkenswert ist die Mannigfaltigkeit der Wirkung der Röntgenstrahlen. Bei einem Patienten wird eine Temperatursteigerung verzeichnet, bei dem anderen wieder andere Reaktionserscheinungen, bald bessert sich der Fall nur subjektiv, bald nur objektiv. Mehr oder weniger tritt fast überall nach dem anfänglichen Absinken ein Wiederansteigen der Leukocytenziffer besonders nach dem Aussetzen der Behandlung ein. Jedenfalls lenkt das Verhalten der Leukocyten die größte Aufmerksamkeit auf sich. Guilloz und

Spittmann legten besonderen Wert darauf, die Schwankungen in der Leukocytenziffer möglichst genau zu verfolgen. Sie hatten eine schwere Leukämie erfolglos mit Arsenik behandelt. Das 17jährige Mädchen litt an Hämorrhagieen, Epistaxis, Abmagerung, Enteritis und hatte eine stark vergrößerte Milz. Bestrahlt wurde in 30 bis 40 cm Distanz je 3—5 Minuten lang. Das Blut zeigte folgende Zahlenverhältnisse:

	Erythrocyten	Leukocyten
Vor der Behandlung	2 724 000	11 200
Nach 4 Sitzungen	1 674 000	8 400
„ 6 „	1 181 000	6 600
„ 7 „	1 300 000	6 700
„ 12 „	1 280 000	4 600
„ 18 „	1 794 000	5 600

Als die Behandlung ausgesetzt wurde, stiegen die Leukocyten wieder auf 11 600. Nach einer erneuten Behandlung sanken sie sogar auf 4400. Merkwürdigerweise waren auch hier die Erythrocyten vermindert. Der kachektische Zustand der Patientin war völlig geschwunden.

Aus den bisher berichteten Fällen können wir nur die eine positive Tatsache entnehmen, daß die leukämischen Tumoren, besonders die Milz, sich verkleinern und daß die Leukocyten unter der Bestrahlung an Zahl abnehmen. Wie die verschiedenen ungefärbten Zellen sich verhalten, werden wir erst aus den Fällen ersehen können, die möglichst exakt diagnostiziert wurden.

Fried liefert uns einen typischen Fall von myeloider Leukämie. Der Patient hatte einen sehr großen Milztumor und folgende Blutverhältnisse:

Hämoglobin 50%
Erythrocyten 2 525 000
Leukocyten 62 280. L : E = 1 : 40.

Nach der Behandlung, bestehend in 26 Sitzungen von 3—15 Minuten in 30 cm Distanz, erhielt man folgende Zahlen für das Blut:

Hämoglobin 74%
Erythocyten 3 920 000
Leukocyten 6785
L : E = 1 : 577
Myelocyten 2500
Multinukleäre 4985.

Der Patient zeigte eine Zunahme von 4 Pfund. Ein zweiter Fall beweist eine ähnliche Besserung. Die Myelocyten, Multinukleären und Lymphocyten waren gesunken. Leider hat Fried keine Prozentzahlen angegeben.

Diesen Mangel zeigt die Arbeit Cheneys nicht. Hier wurde ein Mann mit schwerer myeloider Leukämie nach 144 Sitzungen symptomatisch fast vollständig gebessert. Das Blut enthält vor der Behandlung 2 560 000 Erythrocyten, 495 000 Leukocyten, unter letzteren 43% Myelocyten, 37% Multinukleäre, 8% Lymphocyten, 7% kl. Lymphocyten, 5% Eosinophile.
Trotz Arsenkur wurde die Blutmischung nicht besser. Nach der Behandlung mit Röntgenstrahlen schwankten die Leukocyten zwischen 70 000 und 40 000, stiegen jedoch zuweilen bis auf 110 000. Die Erythrocyten hatten bis 4 750 000 zugenommen. Die Prozentzahl für Myelocyten fiel bis auf 25%, jedoch verschwanden dieselben nie ganz.

Hoffmann verfügt über eine Anzahl von Fällen, die sämtlich myeloide Entartung des Blutes zeigen. Neben multinukleären neutro-eosinophilen und basophilen Zellen finden sich Myelocyten und multinukleäre Eosinophile. Auch Lymphocyten finden sich in großer Zahl. Degenerationsformen der Erythrocyten fehlten. Im schwersten Falle zeigte sich eine Formel von E : L = 7 : 1. Die Bestrahlungen fanden täglich statt, und zwar 5—7 Minuten über der Milz, 5 Mi-

nuten über dem Oberarm, 5 Minuten über dem Oberschenkel. Bereits nach einigen Sitzungen sistierten die in allen Fällen bestehenden Temperatursteigerungen, die Schwäche nahm ab, die Milz wurde kleiner. Zur Norm kehrte sie nur in dem leichtesten Falle zurück. In den einzelnen Fällen verhielt sich nun das Blut wie folgt:

Fall I vor der Behandlung L : E = 1 : 7
nach der Behandlung L : E = 1 : 10.
Patientin starb an Pneumonie.

Fall II	vor der Behandlung Erythrocyten	3 120 000
	nach der Behandlung „	3 630 000
	vor der Behandlung Leukocyten	236 000
	nach der Behandlung „	210 600

Die Myelocyten zeigten die stärkste Abnahme ebenso in dem Falle III.

Fall IV war der leichteste. Zu Beginn der Behandlung enthielt das Blut 3 700 000 Erythrocyten, 110 000 Leukocyten, L : E = 1 : 34.

Neutrophil multinukl.	62%
Eosinophile	5%
Basophile	3%
Myelocyten	22%

Das Verhältnis L : E war nach 8 Tagen 1 : 98
Das Verhältnis L : E war nach 18 Tagen 1 : 360
Das Verhältnis L : E war nach 24 Tagen 1 : 576

Dieses äußerst günstige Verhältnis blieb vier Monate hindurch ganz konstant, war sogar zuweilen stark subnormal (1 : 1000 und 1 : 2000). Eine derartig starke Leukopenie kann unmöglich accidentiell sein. Unzweifelhaft liegt hier eine spezifische Einwirkung der Röntgenstrahlen vor; dabei hatten nur 20 Bestrahlungen stattgefunden. Deutlich trat hier eine

elektive Wirkung auf die Myelocyten zutage. Sie fielen bis auf 2% und verschwanden schließlich gänzlich. Dagegen zeigten alle normalen Formbestandteile des Blutes die Tendenz, sich auf eine normale Ziffer einzustellen. Die multinukleären Neutrophilen stiegen auf 82% (gegen 70% des normalen Blutes), die Eosinophilen fielen auf 2%, also auf die Norm. Es ist somit klar, daß die Wirkung der Strahlen sich vorzugsweise auf die pathologischen Blutzellen erstreckt. Was das Befinden des Patienten betrifft, so zeigte sich eine ganz bedeutende Besserung mit Gewichtszunahme. Nur ein ulceriertes Erythema der Radiotherapie machte Beschwerden. Das starke Sinken der Myelocyten wurde auch von Krause beobachtet. Der Fall von Brown zeigt ein ähnliches Verhalten der weißen Blutzellen. Der 43jährige Patient klagte über Schwäche, Kreuzschmerzen, Palpitation, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Die Milz war hart und geschwollen. Es handelte sich um eine ziemlich schwere myeloide Leukämie. Im Blute fanden sich 2 600 000 Erythrocyten, 800 000 Leukocyten, wovon Multinukleäre 40%, Myelocyten 40%, Eosinophile 8%, Degenerierte 4%. Daneben zeigte sich eine Poikilocytose, Hämoglobin 65%. Neben der Röntgentherapie wurden Arsenik und Eisen verabfolgt. Nach einem Monat erschien Patient durchaus gebessert und arbeitsfähig. Nach einiger Zeit wurde die Behandlung ohne Arsenik und Eisen fortgesetzt. Es ist interessant, das Verhalten der Blutkörperchen nach gewissen Zeitabschnitten zu verfolgen.

9. November:

Erythrocyten 4 124 000
Leukocyten 129 000
Hämoglobin 85%
Multinukl. 60%
Myelocyten 25%
kl. Lymphocyten 1%
Eosinophile 5%

9. Dezember:
Erythrocyten 4 360 000
Leukocyten 44 360
Multinukl. 74%
kl. Lymphocyten 2%
Hämoglobin 85—90%
Myelocyten 20%
Eosinophile 1%

13. Februar:
Erythrocyten 4 000 000
Leukocyten 10 980
Hämoglobin 90%
kl. Lymphocyten 8%
Basophile 1%
Uebergangsformen 2%

20. Februar:
Erythrocyten 4 690 000
Leukocyten 7894
Hämoglobin 95%

Trotzdem nach kurzer Zeit jedes Medikament ausgesetzt wurde, hielt die Besserung beständig an. Am schönsten wurde letztere ausgedrückt durch die konstante Abnahme der Myelocyten. Das Blut erhielt schließlich eine normale Blutformel. Das gute Resultat schreibt Brown dem Umstande zu, daß die Behandlung frühzeitig einsetzt, noch ehe eine Hyperplasie der parenchymatösen Organe begonnen hatte. Dieselben waren nur durch Leukocyteninfiltration passiv vergrößert. Wartet man, bis das Organ durch Bindegewebsinfiltration funktionsunfähig geworden ist, so ist die Behandlung aussichtslos. In vorgeschrittenen Fällen kann das Blutbild denselben günstigen Rückgang zeigen und doch kann der Fall unglücklich verlaufen. So war es im Falle von Groß und Stone. Die Leukämie war hochgradig. Die

Achselhöhlen waren geschwollen, die Milz kolossal vergrößert. Das Blut zeigte folgenden Befund:

Hämoglobin 54%
Erythrocyten 2 100 000
Leukocyten 960 00.

Viele Myelocyten, Normoblasten, Basophile. Unter Eisen und Arsentherapie werden tägliche Bestrahlungen über Sternum, Milz und Epiphysen vorgenommen. Das Verhalten des Blutes geht aus folgender Tabelle hervor:

	10. März	18. März	22. März	26. März
	%	%	%	%
Polymorphkern. neutrophil	71,5	62,0	79,0	83,0
„ eosinophil		2,0	0,6	1,0
„ basophil.	3,0	6,0	2,7	1,0
Myelocyten	21	12	5,5	2
Lymphocyten	1	2		4
Erythrocyten	250 700		3 578 780	
Leukocyten	52 600		11 480	10 600
Hämoglobin	55		70	

Die Tabelle veranschaulicht wiederum deutlich die Tendenz zur Bildung einer normalen Blutformel. Trotzdem starb der Patient plötzlich an Asthenie, ohne Zeichen von Intoxikation, ohne Temperatursteigerung und Albuminurie. Bei der Autopsie fand sich der gewöhnliche Befund der myelogenen Leukämie. Milz und Leber zeigten bindegewebige Hyperplasie. Ein anderes Mal ist wiederum das Blutbild nicht einmal sehr stark gebessert und doch tritt eine lang anhaltende objektive Besserung ein. So lesen wir bei Dunn von einer Frau mit myeloider Leukämie. Nach 36 täglichen Sitzungen schien die Patientin vollkommen gesund. Vor der Behandulng zeigte das Blut:

Hämoglobin	60%
Erythrocyten	4 600 000
Leukocyten	128 000
gr. Lymphocyten	8%
kl. Lymphocyten	5%
Multinukl.	39%
Eosinophile	8%
Myelocyten	38%

6 Monate nach der Behandlung zeigte die Blutmischung folgende Besserung:

Hämoglobin	65%
Erythrocyten	5·544 000
Leukocyten	37 000
gr. Lymphocyten	5%
kl. Lymphocyten	10%
Multinukl.	65%
Eosinophile	5%
Myelocyten	15%

Das Befinden blieb dauernd vorzüglich. Obgleich alle pathologischen Blutelemente erheblich reduziert waren, war die Blutformel noch weit entfernt vom Normalen. Trotzdem aber fühlte sich die Patientin dauernd wohl. Das ganze Syndrom erweckt die Hoffnung, daß bei fortgesetzter, vorsichtiger Behandlung eine Reduktion der Blutmischung zur Norm und eine bleibende Besserung erzielt werden kann.

Schleip und Hildebrandt glauben nicht daran, daß die Röntgenstrahlen ohne Mitwirkung des Arsenik eine Besserung zustande bringen. Wenigstens konnten sie in ihrem Falle erst nach Zuhilfenahme von Arsen eine Besserung der myeloiden Leukämie konstatieren. Die oben erwähnten Tatsachen geben diesen Autoren entschieden Unrecht. Das eine Faktum steht fest, daß, wo alle Medikamente erfolglos blieben, nach Applikation der Röntgenstrahlen häufig auf-

fallend rasche Besserung eintrat. Das wir diese Besserung der unmittelbaren Einwirkung der Röntgenstrahlen verdanken, geht aus den sorgfältigen Beobachtungen von Aubertin und Beaujard hervor. Diese Autoren gaben sich die Mühe, das Blut eines Patienten mit myeloider Leukämie unmittelbar nach jeder Sitzung zu untersuchen. Arsenik und Organotherapie waren hier erfolglos geblieben. Die Bestrahlungen wurden zweimal wöchentlich je 15 Minuten vorgenommen. Zwar stellte sich eine Radiodermatitis ein, doch das Befinden besserte sich dauernd. Die Leukocyten fielen von 124 000 auf 52 000. Bei der Feststellung des Blutbefundes sehr kurze Zeit nach jeder Bestrahlung stellte sich nun eine interessante Tatsache heraus.

Einmal wurde das Blut $^3/_4$ Stunde nach der Sitzung untersucht, wobei sich eine brüske Vermehrung der Leukocyten statt der erwarteten Verminderung zeigte. Ein zweites Mal wurde eine viertel Stunde nach der Sitzung die Blutzählung vorgenommen.

Vor der Sitzung	79 200	Leukocyten
$^1/_4$ Stunde nach der Sitzung	74 400	„
2 Stunden „ „ „	90 000	„
4 „ „ „ „	91 000	„
6 „ „ „ „	105 000	„
Am anderen Morgen	194 000	„
Am 2. Tage	88 300	„

Dann fiel die Zahl konstant bis auf 61 000. Nach den folgenden Sitzungen zeigte sich ebenfalls ein Ansteigen der Leukocytenzahl, jedoch nicht in demselben Maße. Dieses brüske Ansteigen der Leukocytenkurve stellt ein Analogon zu den Temperatursteigerungen nach den Bestrahlungen dar. Weiter unten werden wir versuchen, eine Erklärung hierfür zu finden. Weitere günstige Resultate bei Strahlenbehandlung der myeloiden Leukämie liegen vor von Fränkel, Krehl, Lommel und Strümpell.

Die Verkleinerung der Milz allein stellt schon nach Senators Erfahrungen bei myeloider Leukämie ein Kriterium der Besserung dar; denn nur unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen kann die Verkleinerung so ausgesprochen und in so kurzer Zeit eintreten. Doch warnt Senator davor, diese Erscheinung als eine Heilung anzusehen. Man ist ja immer mehr davon abgekommen, den Sitz der Leukämie in der Milz zu suchen. Die Milzverkleinerung wird uns in dieser Frage am allerwenigsten interessieren. Die Behandlung der lymphatischen Leukämie mit den Röntgentiefenstrahlen zeigt nicht sehr günstige Resultate. Am ungünstigsten verhielt sich in dieser Beziehung die „akute" lymphatische Leukämie.

Einen außerordentlichen Erfolg erzielte Grawitz in einem schweren Falle chronisch-lymphatischer Leukämie. Es handelte sich um einen stark anämischen Mann mit Oedemen, Milz- und Leberschwellung. Die Bauchhöhle war von beiden Organen ganz erfüllt. Der Blutbefund ergab die enorme Zahl von $1^1/_4$ Millionen Leukocyten gegen 1 000 000 Erythrocyten. Unter Arsenkur und Röntgenbehandlung besserte sich das Befinden zusehends. Die Erythrocyten stiegen auf 2 000 000. Nach 23 Sitzungen war der Blutbefund ein derartiger, daß man fast von einem normalen Blute sprechen konnte. Die Leukocyten betrugen 8000.

Joachim und Kurpjuweit berichten über die Besserung einer myeloiden und einer lymphatischen Leukämie. Bei ersterer fielen die Leukocyten konstant. Auffallend waren hier häufige Temperatursteigerungen nach den Bestrahlungen. Trotzdem die Sitzungen zeitweise ausgesetzt wurden, sank die Leukocytenzahl permanent. Schließlich erreichten sie die Norm und blieben daselbst zwei Wochen, ohne daß weitere Bestrahlungen stattfanden. Dann aber setzte wieder eine Verschlechterung ein. In dieser Periode zeigte das Blut die folgende Beschaffenheit.

Hämoglobin	40%
Erythrocyten	2 500 000
Leukocyten	693 000
Multinukleäre	32—8%
gr. Lymphocyten	1,4%
kl. Lymphocyten	1,2%
Myelocyten	57%

Durch weitere Bestrahlungen gelang es wieder die typische Veränderung in der Blutmischung hervorzurufen. Die Myelocyten fielen in der absoluten Zahl auf 4500 gegen 225 000 zu Beginn der Behandlung. Gänzlich konnte die leukämische Beschaffenheit des Blutes nicht beseitigt werden.

Die chronisch-lymphatische Leukämie zeigte nach der Bestrahlung einen konstanten Abfall der Lymphocyten, die anfangs im Prozentsatz von 98—99 vertreten waren. Nach der ersten Woche zeigten sich 430 000 Leukocyten, nach der zweiten Woche 200 000, nach der vierten Woche 30 000 Leukocyten. Lymphdrüsen und Milz verkleinerten sich. Das Befinden des Patienten ließ zwar viel zu wünschen übrig; aber die Leukocyten gingen bis zur Norm zurück.

Einen tötlichen Verlauf nahm die lymphatische Leukämie im Falle Schenoks, trotzdem auch hier vorübergehend deutliche Besserung eingetreten war.

Ungünstig lauten auch die Berichte von Capps und Smith, deren Fälle meist tötlich verliefen. In jedem Falle war jedoch auch hier die Besserung in der Blutmischung zu konstatieren.

Weitere Fälle von Hynek, Selig, Noorden lehren wiederum die zweifellose Beeinflussung der adenoiden Organe und der Blutelemente. Ein fast vollständiger Schwund der Lymphdrüsentumoren unter der Bestrahlung wird von Gerber berichtet. Dabei sank die Leukocytenziffer fast bis zur Norm. Während der ersten Stunden nach der Bestrahlung erfolgte das bereits von anderen Autoren geschilderte plötz-

liche Anschwellen der Leukocytenzahl. Darauf erst setzt die Verminderung ein. Diese Exacerbation hält Gerber für den Ausdruck einer plötzlichen Ausschwemmung von Leukocyten aus den Lymphdrüsen und anderen Depots.

Holzknecht, der in der Radiotherapie nur ein Palliativ erblickt, beobachtete mehr oder weniger vollständige Besserungen mit den charakteristischen Blutveränderungen in 11 Fällen.

In dem Ueberblick über die vorliegende Literatur muß vor allem ein Umstand aufgefallen sein, der uns zunächst zu beschäftigen haben wird, nämlich die große Verschiedenheit der Resultate. Welche Faktoren sind es, die den Erfolg der Röntgentherapie so ungleich erscheinen lassen? Zunächst wird man berücksichtigen müssen, daß hier, wie bei jeder Therapie überhaupt, der individuelle Faktor eine Rolle spielt. Messen läßt sich natürlich ein derartiger Einfluß nicht, da es sich um Imponderabilien handelt. Wir werden jedoch an dieses Moment bei der Bewertung der Therapie denken müssen. Ebensowenig wie ein Erfolg ohne weiteres für die Therapie spricht, ebensowenig spricht ein Mißerfolg gegen dieselbe.

Die Verschiedenheit der Resultate kann nun auch ferner von der Schwere des Falles abhängen. Mehrfach ist darauf hingewiesen worden, daß eine möglichst frühzeitige Behandlungsmöglichkeit gute Aussichten auf Heilung bietet. Noch nicht weit vorgeschrittene Fälle boten auch günstige Resultate dar.

Die Verschiedenheit der Erfolge dokumentiert sich natürlich auch in der verschieden langen Dauer der Besserung. Doch ist zu bemerken, daß wir von einer eigentlichen Heilung der Leukämie durch Röntgenstrahlen nicht sprechen können, da die Beobachtungszeit eine zu kurze ist und überhaupt in fast allen Fällen ehrlicher Autoren auch gleich über das Rezidiv mitberichtet wird. Schützes Fall zeigt allerdings

eine schon seit 4 Jahren bestehende vollständige Besserung. Es handelte sich dort um eine schwere lymphatische Leukämie mit Drüsen- und Milzschwellungen. Die Zahl der Leukocyten reduzierte sich von 296 582 auf 11 200. Es hatten nur 40 Sitzungen zu je 6 Minuten stattgefunden.

Eine weitere Erklärung für die Differenzen in den Resultaten finden wir auch in der Art und Technik der Behandlung.

Weil man keine Hautwirkung wünscht, sondern jenseits der Haut einen therapeutischen Effekt erzielen will, verwendet man nicht weiche, sondern härtere Röhren. Viele nehmen die abgelegten Röhren, welche im längeren Gebrauch für diagnostische Zwecke wegen ihrer zunehmenden Härte nicht mehr verwendbar sind. Nun ist aber ein gewaltiger Unterschied zwischen einer im Gebrauch „zu hart" gewordenen und einer „härteren" Röhre, hinsichtlich ihres therapeutischen Effektes. Man beherzige Albers-Schönbergs Mahnruf, daß die beste Röhre für eine therapeutische Verwendung gerade gut genug sei. Es sei an dieser Stelle empfehlend, z. B. auf eine Röntgenröhre mit Vorrichtung zur therapeutischen Dosierung der Röntgenstrahlen (A. Köhler, Münch. med. W. 1905, 2., S. 72) verwiesen.

Ferner sind sicherlich für die vorliegenden Zwecke die Meßverfahren für die applizierte Dosis der Röntgenstrahlen unzureichend.

Man mißt mit ihnen die auf die Hautoberfläche applizierten Strahlenmengen, erfährt aber nichts über den gewollten Effekt jenseits der Haut.

Freund hat auf diese Verhältnisse in einem lesenswerten Aufsatz (in d. Fortschritten a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. VIII, H. 1) hingewiesen. Nun kommen aber stets noch eine ganze Reihe „biologischer Faktoren" in Betracht: Die Absorptionsfähigkeit der pathologisch veränderten Gewebe je nach Lage des Einzelfalles.

Nachdem wir nunmehr die Gründe für die Verschiedenheit der Resultate gefunden haben, werden wir das Gemeinsame in der Wirkung dieser Therapie suchen müssen. Können wir gewisse Gesetzmäßigkeiten aufstellen, so werden wir bald das Wesen der von den Strahlen bewirkten Veränderungen erkennen und imstande sein, ihren therapeutischen Wert zu ermessen.

Heineckes Arbeiten hatten uns schon eine Basis für diese wissenschaftliche Betrachtung geliefert. Durch neuere Arbeiten ist dieser Boden noch mehr gefestigt, die älteren modifiziert worden. Mit Heineckes Konstatierung einer elektiven Wirkung der Röntgenstrahlen war schon viel geleistet. Mosse und Milchner konnten durch ihre Tierversuche Heinecke's Resultate bestätigen und erweitern. Sie fanden, daß nach der Bestrahlung die Leukocyten im Knochenmark zerstört würden. Die lymphoiden und myeoliden Zellen wurden geschädigt. Die Erythrocyten dagegen blieben unbeeinflußt, auch bei der Bestrahlung derselben in vitro.

Aber wir hatten noch wenig über die Wirkung auf das Blut erfahren. Diese Lücke wurde durch die Arbeiten von Linser und Helber ausgefüllt. Sie untersuchten die Alterationen der Formelemente des Blutes bei Ratten, Kaninchen und Hunden. Die kleineren Tiere wurden 6—8 Stunden, die mittleren 50—70, die großen (Hunde) bis 100 Stunden bestrahlt. Die Erythrocyten und die Blutgerinnung blieben durchaus unbeeinflußt. Diese Tatsache werden wir ganz besonders betonen, wenn wir bedenken, daß man ursprünglich in der Wirkung der Röntgenstrahlen einen rein destruktiven Prozeß erblickte, während es sich doch hier augenscheinlich um weit mehr als das, nämlich um komplizierte Prozesse handelt. Die von einigen Autoren angegebene Vermehrung der Erythrocyten nach der Bestrahlung ist wohl kaum der Wirkung der Röntgenstrahlen zuzuschreiben, wenigstens besteht hier kein direkter Zusammenhang. Wenn

die Ueberschwemmung des Blutes mit weißen Zellen besonders mit den pathologischen Jugendformen gehoben wird, wenn die weißen Zellen an Zahl erheblich zurückgehen, so ist es denkbar, daß eine Entlastung der hämatopoetischen Organe stattfindet, wodurch eine ungehinderte Produktion von Erythrocyten ermöglicht wird. Wenn einzelne Autoren sogar von einem Sinken der Erythrocyten sprechen, so ist ein Einfluß der Röntgenstrahlen unbedingt von der Hand zu weisen, da durch zahlreiche Versuche bewiesen wurde, daß die roten Zellen sich gänzlich refraktär verhalten.

Was die Abnahme der weißen Zellen im kreisenden Blute betrifft, so könnte man einwenden, daß es sich nur um eine relative Verminderung handle. Man könnte glauben, daß infolge der Bestrahlung eine besondere Ansammlung von Leukocyten in irgend welchen Organen stattgefunden habe. Dieser Einwand wird durch die Tatsache widerlegt, daß nirgendwo Leukocytenansammlungen gefunden wurden. Der Blutbefund aus der Peripherie stimmte auch vollkommen mit dem des Herzblutes überein. Allerdings fanden sich Lymphocytenanhäufungen in den Drüsen, in den Follikeln der Milz und im Knochenmark. Aber diese können nicht den periodischen Niedergang der Leukocytenzahl erklären. Die Veränderungen im adenoiden Gewebe bestehen nach Heinecke in einer partiellen Zerstörung, an die sich jedoch eine Regeneration anschließen kann. Demnach ist auch nicht die Einwirkung der Strahlen auf die Follikel das Primäre, sondern die Wirkung auf das kreisende Blut. Dies geht auch schon daraus hervor, daß es gleichgültig ist, an welcher Stelle die Bestrahlung stattfindet. Die Leukopenie tritt schon auf, ehe noch irgendeine Veränderung an den adenoiden Geweben zu erkennen ist. Die Wirkung der Strahlen auf die Leukocyten ist nun eine direkte, denn Linser und Helber zeigten, daß auch in vitro durch Bestrahlung leukocytenhaltigen Serums ein Leukocytenzerfall erzeugt werden kann. Fragen wir uns nun, ob uns mit einem der-

artigen Zerfall weißer Blutkörper für die Therapie viel gedient wäre, so werden wir die Frage verneinen müssen, denn die haematopoetischen Organe sind regenerationsfähig und der status quo ante tritt ein. Nun fanden aber Linser und Helber, daß das Serum bestrahlter Tiere leukotoxische Eigenschaften besitze. Injiziert man einem gesunden Tiere das leukocytenfreie Serum eines vorher bestrahlten Tieres, so tritt bei dem normalen Tiere ein Leukocytenzerfall analog dem nach der Bestrahlung ein. Durch die Bestrahlung muß also ein Leukocytengift, ein Leukotoxin, entstanden sein. Und zwar muß dieses aus dem Zerfall der Leukocyten resultieren, denn es gelang nicht, dieses Toxin in leukocytenfreiem Serum zu erzeugen. Auch abgetötete Leukocyten lassen sich nicht mehr durch Bestrahlung in dieser Richtung beeinflussen. Diese Tatsache ist äußerst wichtig; lehrt sie doch, daß das Toxin kein einfaches Zerfallsprodukt ist. Wir müssen vielmehr annehmen, daß irgend welche weißen Formbestandteile des Blutes unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen eine aktive Substanz produzieren. Vielleicht können wir in den multinukleären Neutrophilen die Bilder dieses Toxins erblicken. Diese Zellart zeigte ja immer die Tendenz, sich auf die Norm einzustellen.

Es handelt sich also nicht um einen passiven Vorgang bei der Bildung dieses Toxins, sondern um einen chemisch-biologischen Prozeß der Toxinbildung. Dieses Toxin verhält sich ganz so, wie ein Bakterientoxin und ähnelt noch mehr den durch Milzaufschwemmung gewonnenen Leukotoxinen. Die Toxikosen lassen sich bei 60° Celsius inaktivieren und zeigen auch die Fähigkeit der Immunisierung. Die auf den Leukocytenzerfall folgende Reaktion wollen Linser und Helber als Immunität deuten. Dieses Leukotoxin besitzt auch die Fähigkeit, vom Muttertier auf den Embryo überzuwandern und hier dieselben Erscheinungen hervorzurufen. Bei den in diesen Versuchen bestrahlten Tieren trat der Tod infolge einer Schädigung der Nieren ein. Im Urin fand

man granulierte und epitheliale Zylinder. Durch besondere Versuche wurde festgestellt, daß die Nieren nicht direkt durch die Strahlen geschädigt worden waren, sondern daß eine Schädigung durch das Toxin vorlag. Diese Erscheinungen erinnern uns an die in vielen klinischen Fällen beobachteten Exacerbationen mit Fieberverlauf. Sollte es sich auch hier um toxische Erscheinungen gehandelt haben? Zuweilen wurden sogar Symptome von Intoxikation beobachtet, wie Erbrechen, Schwindel usw. Das Fieber durch Zerfall und Resorption von Gewebe zu erklären, wie es in der Arbeit von Baermann und Linser versucht wird, ist möglich, besonders wenn man die Resorption der im Blute zerstörten Leukocyten zu Hilfe nimmt. Doch deutet vieles auf den Einfluß von toxischen Substanzen.

Diese wurden nun ebenfalls von Curschmann mit Gaupps nachgewiesen, hier sogar beim Menschen, nämlich im Blute bei lymphatischer Leukämie. Der 48 jährige Patient zeigte starke Schwellungen der Halsdrüsen und der Milz. Das Blut zeigte folgenden Befund: Hämoglobin 50%, Uninukleäre basophile $2^3/_4$%, Multinukleäre Neutrophile $2^3/_4$%, eosinophile Lymphocyten $1/_2$%. Die Erythrocyten zeigten mäßige Poikilocytose.

Die Leukocytose nahm unter der Bestrahlung ab, und zwar wurden besonders die Lymphocyten reduziert. Auffällig war die anfängliche Verschlechterung im Befinden des Patienten. Derselbe hatte Erbrechen, Oedeme der Augenlider. Der Urin enthielt Zylinder und Eiweiß. Läßt also nicht auch dieser Fall an toxische Einflüsse denken? Daß das Blut dieses Patienten ein Leukotoxin enthält, zeigten die mit demselben angestellten Tierversuche. Als die Leukocytenzahl von 150000 auf 44000 gesunken war, machte man bei einem Kaninchen eine subkutane Injektion des Blutserums. Darauf zeigten die Leukocyten im Kaninchen folgende Schwankungen:

10	Minuten	nach	Injektion	16 000	Leukocyten
20	„	„	„	18 000	„
35	„	„	„	25 000	„
50	„	„	„	41 000	„
2	Stunden	„	„	20 000	„
$4^1/_2$	„	„	„	18 900	„
$5^3/_4$	„	„	„	20 000	„
$6^1/_2$	„	„	„	13 000	„
$7^1/_2$	„	„	„	15 900	„
20	„	„	„	16 000	„

Das Tier befand sich zuerst schlecht, erholte sich jedoch schnell. Bei intravenöser Injektion trat die Verminderung der Leukocyten rascher ein. Versuche in vitro ergaben ebenfalls wieder, daß ein Leukotoxin im zellfreien Serum bestrahlter Tiere existieren muß, welches leukolytisch wirkt. Unmittelbar auf die Injektion folgt eine Leukopenie, wie sie nach jeder Injektion artfremden Serums einzutreten pflegt. Dann tritt eine reaktive Hyperleukocytose auf, welcher schließlich die spezifische Leukopenie folgt. Wenn wir nach allen diesen Beobachtungen und Versuchen fragen: welcher Ausblick sich uns bietet für die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen, so werden wir gestehen müssen, daß wir von Heilung durch Röntgentiefenstrahlen noch nicht zu sprechen berechtigt sind. Die erzielten günstigen Resultate ermutigen aber nicht nur zu weiteren Versuchen, sondern machen es fast zur Pflicht, die Röntgenstrahlen in Anwendung zu bringen, und zwar dies möglichst frühzeitig. Sollte auch in Zukunft kein echter therapeutischer Erfolg im Sinne einer Heilung zu verzeichnen sein, so ist doch wenigstens die Hoffnung gerechtfertigt, Besserung zu erzielen, die durch keine andere Behandlung bisher möglich ist.

Für die Aetiologie der Leukämie ist die Bestrahlung von

großer Bedeutung, sie führt auf Wege, die Ehrlich durch die Studien über Antikörper gewiesen hat.

Wir haben gesehen, daß die Strahlen wahrscheinlich darum in leukämischen Prozessen wirkten, weil unreife Zellformen, Myelocyten, von den Strahlen zuerst zerstört werden.

Zusammenfassend kann man Folgendes sagen über die Behandlung der Leukämie durch Röntgentiefenstrahlen: Eine Heilung ist bisher wohl in keinem lange genug beobachteten Falle erzielt worden, dagegen sprechen auch alle einschlägigen Fälle der II. Med. Klinik seit Einführung der Behandlung.

Wesentliche Besserung dagegen ist in so hohem Maße bei allen sorgfältig behandelten Fällen zu erreichen, daß es geradezu ärztliche Pflicht ist, solche Fälle möglichst frühzeitig der Strahlenbehandlung zu überweisen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. F. Kraus für die mir erteilte Anregung zu dieser Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen.

Fräulein Professor Dr. Hirsch bin ich für die freundlichen Ratschläge und Unterweisungen zu größtem und verbindlichstem Danke verpflichtet.

Herrn Professor Dr. Max Joseph spreche ich für die gründliche Ausbildung, die ich mir in seiner Poliklinik für Hautkrankheiten in mehrjähriger Tätigkeit auf diesem Gebiete angeeignet habe, meinen besten Dank aus.

Literaturverzeichnis

Ahrens: Ueber einen Fall von Heilung einer schweren Leukämie mit Röntgenstrahlen. München. Med. Wochenschr. 1904.

Arneth: Zum Verständnis der Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie. Berlin. Klin. Wochenschr. 1905.

Arnsperger u. Cramer: Medizinische Klinik 1905. No. 5.

Aschkinass u. Caspari: Wirkung der Radiumstrahlen (Verhandlungen der Berl. med. Gesellsch. 1904.)

Aubertin et Beaujard: Modifications immédiates du sang leucémique sous l'influence de Radiothérapie. Société de Biologie 1904.

Baermann u. Linser: Wirkung der Röntgen-Strahlen. München. med. Wochenschr. 1904.

Bécherr et Beaujard: Société médical des Hôpitaux 1905.

Brown: Leukaemia. Report of a case symptomatically treated by the X-Ray. Journal of Amerc. Med. Assoc. 1904.

Cahen: Ein Fall von Leukämie mit Röntgenstrahlen behandelt. München. med. Wochenschr. 1904.

Capps and Smith: X-Ray Therapy in Leukemia. Journal of Americ. Med. Assoc. 1904.

Cheney: Report of a case Leukemia treated by the X-Ray. Medical News 1904.

Cohn: Erfahrungen auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905.

Colombo: Kongreß für innere Medizin. München. med. Wochenschrift. 1904.

Curschmann u. Graupp: Ueber den Nachweis des Röntgenleukotoxins im Blute bei Leukämie. München. med. Wochenschr. 1905.

Dunn: Report of Case of Splenic-Leukemia treated by X-Ray. Americ. Medic. News. 1904.

Evans: Americ. Medizin. Philadelphia 1904.

Franke: Ueber den Einfluß der Röntgenstrahlen auf Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

Fränkel: Medicin. Klinik. 6—8. 1905.

Freund: Grundriß der gesamten Radiotherapie.

Fried: Vorläufiges Ergebnis der Röntgenbehandlung zweier Leukämiker. München. med. Wochenschr. 1904.

Gerber: Lymphatische Leukämie mit Röntgenstrahlen behandelt. Mitteilungen der Gesellschaft für innere Medizin 1904.

Grawitz: Verhandlungen der Berl. med. Gesellschaft 1905.

Guerra: Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen bei Leukämie (Gazetta degli Ospedali 1904) zitiert in München. med. Wochenschrift. 1904.

Heinecke: Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. München. med. Wochenschr. 1904.

Herz: Zur Röntgenbehandlung der Leukämie. Wien. klin. Wochenschrift. 1905.

Hoffmann: Ueber Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. 1905.

Hynek: Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Kliniczesky Sbornik IV. 1904.

Joachim und Kurpjuweit: Ueber Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1904.

P. Krause: Röntgotherapeutische Versuche bei Leukämie und Pseudoleukämie. 76. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. 1904.

Krehl: Med. Klinik 6—8. 1905.

Krone: Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. München. med. Wochenschr. 1904.

Levy, Dorn: Verhandlungen der Berl. med. Gesellschaft. 1905. Jahrbuch d. prakt. Medizin.

Leube: Med. Klinik 6—8. 1905.

Linser, Helber: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1905.

Mosse u. Milchner: Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Röntgenstrahlen. Gesellsch. f. Charité-Aerzte. 1904.

Dieselben: Berl. klin. Wochenschr. 1904.

Noorden: Medizinische Klinik 6—8. 1905.

Pappenheim: Medizinische Klinik 6—8. 1905.

Penzoldt: Medizinische Klinik 6—8. 1905.

Quadrone: Centralblatt f. innere Medizin. 1905.

Rohde: Ein Fall von myeloider Leukämie erfolgreich behandelt mit Röntgenstrahlen. V. Nord. Kongreß f. inn. Med. 1904.

Rosenbach: München. med. Wochenschr. 1905.

Schenok: Ueber Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1904.

Schieffer: Weitere Beiträge zur Röntgenbehandlung der Leukämie. München. med. Wochenschr. 1905.

Schleip u. Hildebrandt: Beitrag zur Behandlung der myeloiden Leukämie mit Röntgenstrahlen. München. med. Wochenschr. 1905.

Schatze: Zitiert bei De la Camp: Therapie der Gegenwart. 1905.

Schweinburg: 76. Versammlung deutsch. Naturforscher u. Aerzte. 1904.

Selig: Röntgenbehandlung einer Leukämie. Prag. med. Wochenschrift 1904.

Senator: Verhandl. d. Berl. Med. Gesellsch. 1904. Umfrage über Röntgenbehandlung der Leukämie in der Med. Klinik 6—8. 1905.

— Ueber die lymphadenoide und plastische Umwandlung des Knochenmarks. (Verein f. inn. Med. S. vom 8. 3. 1904.)

Senn: Case of splenomedullary Leukemie treated by X-Ray. Med. Record. 1903.

Strümpell: Med. Klinik 6—8. 1905.

Sturberg: München. med. Wochenschr. 1905.

Paylor-Jordan: Röntgen-Ray in the treatment of Leukemia. Cincinnati Lancet Clinic. 1904.

Unverricht: Sitzung d. med. Gesellsch. Magdeburg, München. Med. Wochenschr. 1905.

Wachsmuth: 71. Versammlung deutscher Naturforscher. München. med. Wochenschr. 1905.

Weber: Case of Leukemia showing improvment under use of X-Rays Americ. Medicine. 1904.

Wendel: Zur Röntgenbehandlung der Leukämie. München. med. Wochenschr. 1905.

Lebenslauf

Am 28. Juni 1890 wurde ich, Mieczyslaw Starker, in Radom als Sohn des Rechtsanwalts Natan Starker und seiner Ehefrau Marie, geb. Neugebauer, geboren.

Von 1897 bis 1900 besuchte ich die Goldzobelsche Privatschule, dann das klassische Gymnasium zu Radom und bestand dort 1911 die Reifeprüfung. Ich studierte in Breslau und Berlin Medizin. Das ärztliche Vorexamen bestand ich 1914, das Doktorexamen am 17. Dezember 1918 in Berlin.

Ich hörte während meiner Studienzeit die Vorlesungen folgender Professoren: Breslau: Hasse, Klaatsch, Strecker, Hürthle, Fuchs, Kückenthal, v. Braun, Biltz, Lummer, Ponfick, Henke, Küttner, Coenen, Roehmann, Küstner, Neißer, Minkowski. Berlin: Abelsdorf, Bier, Bätzner, Bonhöffer, Bumm, Brückner, Ceelen, Czerny, Flügge, Franz, Greef, Heffter, Gudzent, Heimann, Hildebrand, Joseph, Killian, Koblanck, Kraus, Lesser, Lubarsch, Oestreich, Passow, Schäfer, Stickel, F. Straßmann, H. Virchow, Warnekros.

Meinen Lehrern bin ich zu aufrichtigem Danke verpflichtet.